

PCT/JP00/04427

04.07.00

REC'D 18 AUG 2000

WIPO PCT

## 日本特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 7月 6日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第191632号

出願人

Applicant(s):

帝国臘器製菓株式会社

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造

出証番号 出証特2000-3060423

## 特平11-191632

【書類名】 特許願  
【整理番号】 9907016  
【提出日】 平成11年 7月 6日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C307/02  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県相模原市東林間 8-8-3  
【氏名】 小泉 直之  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都稻城市押立1088ガーデンハウス101  
【氏名】 岡田 亮  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区上小田中5-14-6-34  
【氏名】 岩下 茂樹  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区下小田中2-10-32-401  
【氏名】 竹川 恵弘  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県藤沢市鵠沼海岸4-19-23  
【氏名】 中川 隆義  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県相模原市陽光台4-4-10  
【氏名】 高橋 洋夫  
【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区上小田中5-14-6-21  
【氏名】 藤井 智仁  
【特許出願人】  
【識別番号】 000002990  
【氏名又は名称】 帝国臓器製薬株式会社

特平11-191632

## 【代理人】

【識別番号】 100060782

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 小田島 平吉

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100074217

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 江角 洋治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100103311

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 小田嶌 平吾

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 019666

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

特平11-191632

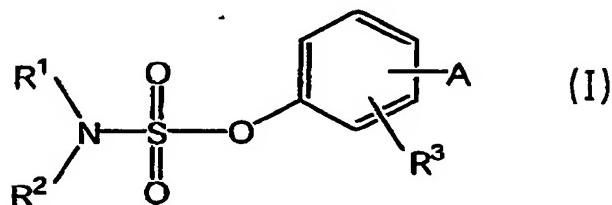
【審査名】 明細書

【発明の名称】 フェニルスルファメート誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



式中、

$R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、

$R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、

Aは置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；2-置換-チアゾール-4-イル基；3-置換-イソキサゾール-5-イル基又は式 $-X-NR^4R^5$ の基を表わし【ここで、XはCO又はCH<sub>2</sub>を表わし、R<sup>4</sup>は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換のフェニル基；低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；スルファモイル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリール基；ヘテロアリール置換低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わし、R<sup>5</sup>は水素原子；置換もしくは未置換のフェニル基又は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす、ただし、X、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>のいずれか1つが以下の①、②又は③の場合に該当するとき、残りの2つは①、②又は③で定義される基以外の基を表わす、

①XがCOを表わす場合、

②R<sup>4</sup>が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモ

## 特平11-191632

イル基を表わす場合、

③R<sup>5</sup>が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合】或いはR<sup>3</sup>とAとはそれらが結合しているフェニル基と一緒にになってフルオレン-2-イル基又は9-オキソフルオレン-2-イル基を表わす。

ただし、R<sup>3</sup>が水素原子を表わす場合、Aは未置換のフェニル基を表わすことはない。

で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項2】 R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に水素原子を表わす請求項1記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項3】 R<sup>3</sup>が水素原子又はハロゲン原子を表わす請求項1又は2記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項4】 Aが4-位に置換している請求項1～3のいずれかに記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項5】 Aが置換フェニル基又は式-X-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>の基を表わす請求項1～4のいずれかに記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項6】 置換フェニル基が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、-OSO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わす請求項5記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項7】 置換フェニル基における置換基の置換位置がフェニル基の2-及び/又は4-位である請求項6記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項8】 R<sup>4</sup>が水素原子、低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わす請求項5記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項9】 ヘテロアリール基が、窒素原子を1～3個含有し且つ5もしくは6員の单環式ヘテロアリール基を表わす請求項8記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

## 特平11-191632

【請求項10】  $R^5$ が置換フェニル基を表わす請求項5記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項11】 置換フェニル基が、ヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-OSO_2NR^1R^2$ 、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わす請求項10記載のフェニルスルファメート誘導体又はその塩。

【請求項12】 請求項1～11のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項13】 請求項1～11のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とするステロイドスルファターゼ阻害剤。

【請求項14】 請求項1～11のいずれかに記載の式(I)のフェニルスルファメート誘導体又はその塩を有効成分として含有することを特徴とする乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症又はアルツハイマー病の処置剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は新規なフェニルスルファメート誘導体又はその塩に関する。本発明の化合物はステロイドスルファターゼ阻害作用を有しており、エストロゲン等のステロイド類の生合成阻害剤として有用である。

## 【0002】

## 【従来の技術】

デヒドロエピアンドロステロンスルフェート、コレステロールスルフェート、エストロンスルフェート等のステロイド類のスルフェートは、ヒト体内のステロイド代謝における中間生成物であり、例えば、エストロンスルフェートは、生体内に存在するステロイドスルファターゼにより加水分解されて遊離型のエストロンに変化する。エストロンは、生体内で更に、 $17\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼにより可逆的にエストラジオールに変化することが知られている。

## 特平11-191632

かかるステロイド代謝により生成されるエストロンやエストラジオール等のエストロゲン類は、乳癌、子宮癌、卵巣癌、子宮内膜症、子宮腺筋症、乳腺症等の疾病と深い関係があると考えられている。

## 【0003】

従って、ステロイドスルファターゼの作用を効果的に阻害することができれば、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病的治療に有効であろうと考えられ、この考えに沿って、ステロイドスルファターゼ阻害作用を示すいくつかのステロイド性化合物、例えば、代表化合物としてエストロン-3-スルファメート(EMATE)が提案されている(特表平7-501515号公報参照)。

## 【0004】

しかし、EMATEは強力なステロイドスルファターゼ阻害作用を示す一方、エストロゲン作用も強く、エストロゲン類が関与する疾病的治療薬としては不適当な化合物である。

## 【0005】

また、ステロイドスルファターゼ阻害作用を有する非ステロイド性の化合物として、ある種のクマリン誘導体、例えば、4-メチルクマリン-7-スルファメート(COUMATE)が提案されている(J.Med.Chem., Vol.37, 219(1994)参照)。さらに、ある種のフェニルスルファメート誘導体、例えば、4-(2-ミリストイルアミノエチル)フェニルスルファメート(DU-14)も提案されている(J.Med.Chem., Vol.39, 1349(1996)参照)。

## 【0006】

しかし、これらCOUMATEやDU-14等の非ステロイド性の化合物は、副作用としてのエストロゲン作用は示さないものの、主作用であるステロイドスルファターゼ阻害作用が弱く、未だ満足のいく化合物ではない。

## 【0007】

なお、特開平3-47162号公報及びアメリカ特許第5192785号公報には、ある種のスルファメート化合物が開示されており、それらの化合物が慢性関節炎、骨粗鬆症、線内障等の治療剤として有用である旨記載されているが、ステロイドスルファターゼ阻害作用については何ら記載も示唆もされていない。

## 特平11-191632

## 【0008】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、しかもエストロゲン作用を示さない非ステロイド性の化合物を提供することにある。

## 【0009】

## 【課題を解決するための手段】

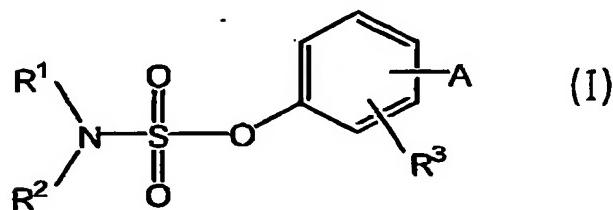
本発明者らは、フェニル基が特定の置換基、例えば、置換もしくは未置換のフェニル基、N-置換アミノメチル基、N-置換カルバモイル基等で置換された新規なフェニルスルファメート誘導体又はその塩が、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、しかもエストロゲン作用は示さないことを見出し本発明を完成するに至った。

## 【0010】

しかし、本発明によれば、一般式(I)

## 【0011】

## 【化2】



式中、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、-OSO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、

Aは置換もしくは未置換のフェニル基；ナフチル基；ピリジル基；2-置換-チアゾール-4-イル基；3-置換-イソキサゾール-5-イル基又は式-X-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>の基を表わし〔ここで、XはCO又はCH<sub>2</sub>を表わし、R<sup>4</sup>は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換のフェニル基；低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカ

## 特平11-191632

ルボニル基；低級アルキルスルホニル基；スルファモイル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリール基；ヘテロアリー<sup>ル</sup>置換低級アルキル基又は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わし、R<sup>5</sup>は水素原子；置換もしくは未置換のフェニル基又は置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす、ただし、X、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>のいずれか1つが以下の①、②又は③の場合に該当するとき、残りの2つは①、②又は③で定義される基以外の基を表わす。

① XがCOを表わす場合、

② R<sup>4</sup>が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基又はスルファモイル基を表わす場合、

③ R<sup>5</sup>が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合】或いはR<sup>3</sup>とAとはそれらが結合しているフェニル基と一緒にになってフルオレン-2-イル基又は9-オキソフルオレン-2-イル基を表わす、

ただし、R<sup>3</sup>が水素原子を表わす場合、Aは未置換のフェニル基を表わすことはない、

で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩が提供される。

## 【0012】

本明細書において、「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素原子数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

## 【0013】

しかし、「低級アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル基等が挙げられ、「低級アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、ヌ-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。また、「低級アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等を挙げることができ、「低級アルカノイル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル基等

## 特平11-191632

を挙げることができる。

## 【0014】

「低級アルカノイルアミノ基」は、上記のような「低級アルカノイル基」で置換されたアミノ基であり、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基等を挙げることができ、「ジ低級アルキルアミノ基」は、上記のような「低級アルキル基」でジー置換されたアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ基等を挙げることができ、また、「低級アルキルスルホニル基」は、上記のような「低級アルキル基」で置換されたスルホニル基であり、例えば、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等を挙げることができる。

## 【0015】

「 $-\text{OSO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 」は、N原子が上記のような「低級アルキル基」でモノーもしくはジー置換されていてもよいスルファモイルオキシ基を意味し、例えば、未置換のスルファモイルオキシ基の他に、N-メチルスルファモイルオキシ、N, N-ジメチルスルファモイルオキシ、N, N-ジエチルスルファモイルオキシ基等を挙げることができる。

## 【0016】

「アラルキル基」は、フェニル基、ナフチル基等の単環式もしくは多環式アリール基で置換されたアルキル基であり、好ましくはアリール置換低級アルキル基、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルブロピル基等が挙げられる。

## 【0017】

A、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニル基」におけるフェニル基上の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、N-低級アルキルスルファモイルオキシ基、N, N-ジ(低級アルキル)スルファモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルキル)アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アラルキルオキ

## 特平11-191632

シカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、メルカブト基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイルチオ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基等が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、 $-O-SO_2NR^1R^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を挙げることができる。

## 【0018】

また、 $R^4$ 及び $R^5$ の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基」におけるフェニル基上の置換基としては、上記「置換もしくは未置換のフェニル基」において述べたのと同様な置換基が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、フェニル基がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、スルファモイルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニルカルボニル基を挙げができる。

## 【0019】

更に、 $R^4$ の定義において用いられる「置換もしくは未置換のフェニルメチル基」における置換基も、上記「置換もしくは未置換のフェニル基」において述べたのと同様な置換基が挙げられ、該フェニル基はこれらから選ばれる1～3個の置換基で置換されていることができる。この中でも特に好適なものとしては、フェニル基がハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、スルファモイルオキシ基、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニルメチル基を挙げができる。

## 【0020】

Aの定義において用いられる「2-置換-チアゾール-4-イル基又は3-置換-イソキサゾール-5-イル基」における置換基としては、例えば、低級アル

## 特平11-191632

キル基、ニトロ基、シアノ基等を挙げることができる。

## 【0021】

$R^4$ の定義における「ヘテロアリールカルボニル基」、「ヘテロアリール基」及び「ヘテロアリール置換低級アルキル基」において用いられる「ヘテロアリール（基）」なる用語は、窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含有し且つ一つの環が5～7員環である単環式もしくは多環式の不飽和複素環式基を意味し、該複素環は芳香族炭化水素環と縮合環を形成していてもよい。そのようなヘテロアリール基の中でも好ましいものとしては、窒素、酸素及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含有し且つ5もしくは6員の単環式ヘテロアリール基を挙げることができる。

## 【0022】

しかし、これらの「ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、アゼビニル、ブリニル、ナフチジニル、ブテリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル、ジベンズアゼビニル基等を挙げることができる。

## 【0023】

さらに、「ハロゲン原子」には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子が含まれる。

## 【0024】

本発明において好ましい一群の化合物は、 $R^1$ 及び $R^2$ が共に水素原子を表わす場合の式（I）の化合物である。

## 【0025】

本発明において好ましい別的一群の化合物は、 $R^3$ が水素原子又はハロゲン原子を表わす場合の式（I）の化合物である。

## 特平11-191632

## 【0026】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aが4一位に置換している場合の式(I)の化合物である。

## 【0027】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aが置換フェニル基又は式-X-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>の基を表わす場合の式(I)の化合物である。

## 【0028】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aに対して定義された置換フェニル基が、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、シアノ置換低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、-OSO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基及び低級アルコキカルボニル基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を表わす場合の式(I)の化合物である。

## 【0029】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aに対して定義された置換フェニル基における置換基の置換位置がフェニル基の2-及び/又は4-位である場合の式(I)の化合物である。

## 【0030】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、Aが式-X-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>の基であり且つR<sup>4</sup>が水素原子、低級アルキル基又はヘテロアリール基を表わす場合の式(I)の化合物である。

## 【0031】

本発明において好ましい別の一群の化合物は、R<sup>4</sup>に対して定義されたヘテロアリール基が、窒素原子を1~3個含有し且つ5もしくは6員の單環式のヘテロアリール基を表わす場合の式(I)の化合物である。

## 【0032】

本発明において好ましいさらに別の一群の化合物は、R<sup>5</sup>が置換フェニル基、例えばヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基、-OSO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる1又は2個の置換基で置換されているフェニル基を

## 特平11-191632

表わす場合の式（I）の化合物である。

## 【0033】

本発明により提供される前記式（I）の化合物の代表例としては、後記実施例に掲げるものの他に次のものを挙げることができる。

## 【0034】

- 2' -ニトロビフェニル-4-イル N-メチルスルファメート、
- 2' -シアノビフェニル-4-イル N, N-ジメチルスルファメート、
- 4' -ニトロビフェニル-4-イル N, N-ジメチルスルファメート、
- 2' -シアノ-4' -ニトロビフェニル-4-イル N, N-ジメチルスルファメート、
- 4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (1, 2, 4 - トリアゾール-4 - イル) アミノメチル] フェニル N, N-ジメチルスルファメート、
- 2' -プロモビフェニル-4-イル スルファメート、
- 4' -メチルビフェニル-4-イル スルファメート、
- 4' -ヒドロキシビフェニル-4-イル スルファメート、
- 3', 4' -メチレンジオキシビフェニル-4-イル スルファメート、
- 4' -スルファモイルオキシビフェニル-4-イル アセテート、  
ビフェニル-4, 4' -ジイル 4 - (N, N-ジメチルスルファメート)
- 4' -スルファメート、
- 4' -アミノビフェニル-4-イル スルファメート、
- 4' -アセチルアミノビフェニル-4-イル スルファメート、
- 4' -ジメチルアミノビフェニル-4-イル スルファメート、
- 4' -スルファモイルオキシビフェニル-4-カルボン酸、
- 4' -メチルチオビフェニル-4-イル スルファメート、
- 2' -シアノビフェニル-4, 4' -ジイル ジスルファメート、
- 2' -シアノ-4' -トリフルオロメチルビフェニル-4-イル スルファメート、  
メチル 2' -シアノ-4' -スルファモイルオキシ-4-ビフェニルカルボキシレート、

## 特平11-191632

2' -シアノ-4' -シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート、  
4-シアノビフェニル-2, 4' -ジイル ジスルファメート、  
ビフェニル-2, 4, 4' -トリイル トリスルファメート、  
3-クロロ-2' -シアノビフェニル-4-イル スルファメート、  
3-クロロ-4' -ニトロビフェニル-4-イル スルファメート、  
3-クロロビフェニル-4, 4' -ジイル ジスルファメート、  
3-クロロ-2' -シアノ-4' -ニトロビフェニル-4-イル スルファ  
メート、  
2-メチル-2' -ニトロビフェニル-4-イル スルファメート、  
2' -シアノ-2, 4' -ジニトロビフェニル-4-イル スルファメート  
  
2-ニトロビフェニル-4, 4' -ジイル ジスルファメート、  
2, 4' -ジシアノビフェニル-4-イル スルファメート、  
4-(2-ピリジル)フェニル スルファメート、  
4-(2-シアノチアゾール-4-イル)フェニル スルファメート、  
4-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)フェニル スルファメート、  
4-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)アミノメチル]フェニル  
スルファメート、  
メチル 4-[N-(4-スルファモイルオキシベンゾイル)アミノ]ベンゾ  
アート、  
4-[N-(4-プロモフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート  
  
4-[N-(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル]フェニル ス  
ルファメート、  
4-[N-(4-ニトロフェニル)カルバモイル]フェニル スルファメート  
  
4-[N-(4-シアノメチルフェニル)カルバモイル]フェニル スルファ  
メート、  
4-[N-(2-シアノ-4-ニトロフェニル)カルバモイル]フェニル ス

## 特平11-191632

ルファメート、

4-[N-エチル-N-(4-スルファモイルオキシフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート、

4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート、

4-[N,N-ジ(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート、

4-[N-アセチル-N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート、

4-[N-ベンゾイル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニルスルファメート、

4-(スルファモイルアミノメチル)フェニルスルファメート、

4-[N'-アセチル-N-(4-スルファモイルオキシフェニル)ヒドラジノカルボニル]フェニルスルファメート、

4-(N',N'-ジメチル-N-フェニルヒドラジノカルボニル)フェニルスルファメート、

4-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)カルバモイル]フェニルスルファメート、

4-[N-(2-ニトロフェニル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)カルバモイル]フェニルスルファメート、

4-[N-(4-ニトロフェニル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニルスルファメート、

4-[N-(2-シアノフェニル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニルスルファメート、

4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(ピラゾール-1-イル)アミノメチル]フェニルスルファメート、

4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(イミダゾール-1-イル)アミノメチル]フェニルスルファメート、

4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(テトラゾール-1-イル)アミノ

## 特平11-191632

メチル] フェニル スルファメート、

4-[N-エチル-N-ベンゾイルアミノメチル] フェニル スルファメート

2-クロロ-4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1,2,4-トリアゾール4-イル)アミノメチル] フェニル スルファメート、

4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]-3-ニトロフェニル スルファメート、

2'-シアノビフェニル-3-イル スルファメート、

ビフェニル-3,4'-ジイル ジスルファメート、

2'-シアノ-4'-ニトロビフェニル-3-イル スルファメート等。

## 【0035】

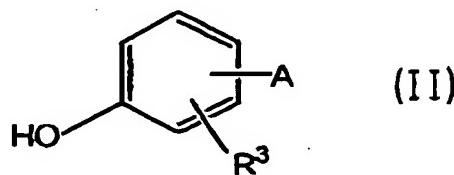
本発明の式(I)の化合物は、また、置換基Aの種類に応じて場合により塩を形成することができ、その塩の例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、蔥酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩；ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン等の有機塩基との塩；アンモニウム塩等が挙げられ、中でも製薬学的に許容しうる塩が好ましい。

## 【0036】

本発明によれば、前記式(I)の化合物は、例えば、式

## 【0037】

## 【化3】

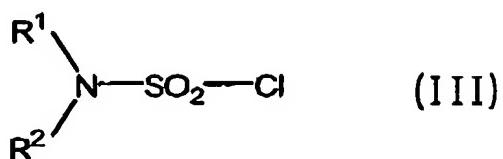


式中、A及びR<sup>3</sup>は前記の意味を有する、  
のフェノール誘導体を式

## 特平11-191632

【0038】

【化4】



式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は前記の意味を有する、  
のアミドスルホン酸クロリドと反応させることにより製造することができる。

【0039】

反応は、一般に不活性溶媒中、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化アルキル類；ピリジン等の有機塩基類等の中で、必要に応じて、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド、水酸化カリウム等のアルカリ類、又はトリエチルアミン、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン等の有機塩基類の存在下に、-20°C乃至反応混合物の還流温度、好ましくは0°C乃至室温の範囲内の温度で行うことができる。

【0040】

式(I)の化合物に対する式(III)のアミドスルホン酸クロリドの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(I)の化合物1モル当たりアミドスルホン酸クロリドを少なくとも1モル、好ましくは1. 1~2.0モル、さらには2~10モル程度用いることができる。また、上記アルカリは式(I)の化合物1モル当たり約2~約10モルの範囲内で用いるのが適当である。

【0041】

また、前記式(I)において、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が共に水素原子を表わす場合の化合物は、例えば、前記式(I)のフェノール誘導体をクロロスルホニルイソシアネートと反応させ、次いで水で処理することにより製造することができる。

【0042】

前記式(I)のフェノール誘導体とクロロスルホニルイソシアネートとの反

## 特平11-191632

応は、一般に、不活性溶媒中、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；アセトニトリル等の中で、50℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは80℃乃至反応混合物の還流温度の範囲内の温度で行なうことができる。

## 【0043】

式(I)のフェノール誘導体に対するクロロスルホニルイソシアネートの使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(I)の化合物1モル当たりクロロスルホニルイソシアネートを少なくとも1モル、好ましくは1.01～2モル程度用いることができる。

## 【0044】

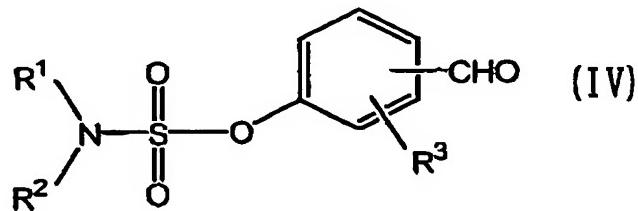
次いで行なわれる水による処理は、通常、上記反応により生成する反応混合物に水を添加することにより容易に行なうことができる。

## 【0045】

さらに、前記式(I)において、XがCH<sub>2</sub>を表わし、R<sup>5</sup>が水素原子を表わし、且つR<sup>4</sup>が低級アルカノイル基；置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基；ヘテロアリールカルボニル基；低級アルキルスルホニル基；又はスルファモイル基以外の基を表わす場合の化合物は、例えば、式

## 【0046】

## 【化5】



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記の意味を有する、  
のアルデヒド化合物を式



式中、R<sup>41</sup>は水素原子；低級アルキル基；置換もしくは未置換のフェニル基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；ヘテロアリール基

## 特平11-191632

; ヘテロアリール置換低級アルキル基; 又は置換もしくは未置換のフェニルメチル基を表わす、のアミノ化合物と反応させ、生成するシップ塩基を還元することによっても製造することができる。

## 【0047】

上記式(IV)のアルデヒド化合物と式(V)のアミノ化合物との反応は、一般に、溶媒の不在下又は水; メタノール、エタノール等のアルコール類; ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類; 酢酸、プロピオン酸等のアルカン酸類; ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等の溶媒中で、0℃乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温乃至100℃の範囲内の温度で行うことができる。

## 【0048】

式(IV)のアルデヒド化合物に対する式(V)のアミノ化合物の使用割合は特に制限されるものではないが、一般には、式(IV)の化合物1モル当たり式(V)のアミノ化合物を少なくとも1モル、好ましくは1.1~20モル、さらに好ましくは2~10モル程度用いることができる。

## 【0049】

シップ塩基の還元は、通常、生成したシップ塩基を含む反応混合物に、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の錯金属水素化物を加え、0℃乃至室温程度の反応温度で反応させることにより容易に行なうことができる。

## 【0050】

かくして、本発明が目的とする前記式(I)の化合物が生成する。

## 【0051】

前記反応において、出発原料として使用される前記式(II)の化合物のうち、Aが置換もしくは未置換のフェニル基; ナフチル基; ピリジル基; 4-置換-チアゾール-2-イル基; 又は3-置換-イソキサゾール-5-イル基を表わす場合の化合物は、その大部分は従来の文献に記載されている既知の化合物であり、新規な化合物であっても、既知化合物と同様な方法、例えば、Aが置換フェニ

## 特平11-191632

ル基を表わす場合の式（II）の化合物は、置換フェニルハライド化合物を4-メトキシフェニルホウ酸化合物と反応させ、これにより生成する置換アニソール化合物のヒドロキシ保護基（メチル基）を三臭化ホウ素、塩化アルミニウム等のルイス酸又は臭化水素酸等の酸で離脱させることにより容易に製造することができる。なお、反応条件等の詳細は後記製造例1及び2を参照されたい。

## 【0052】

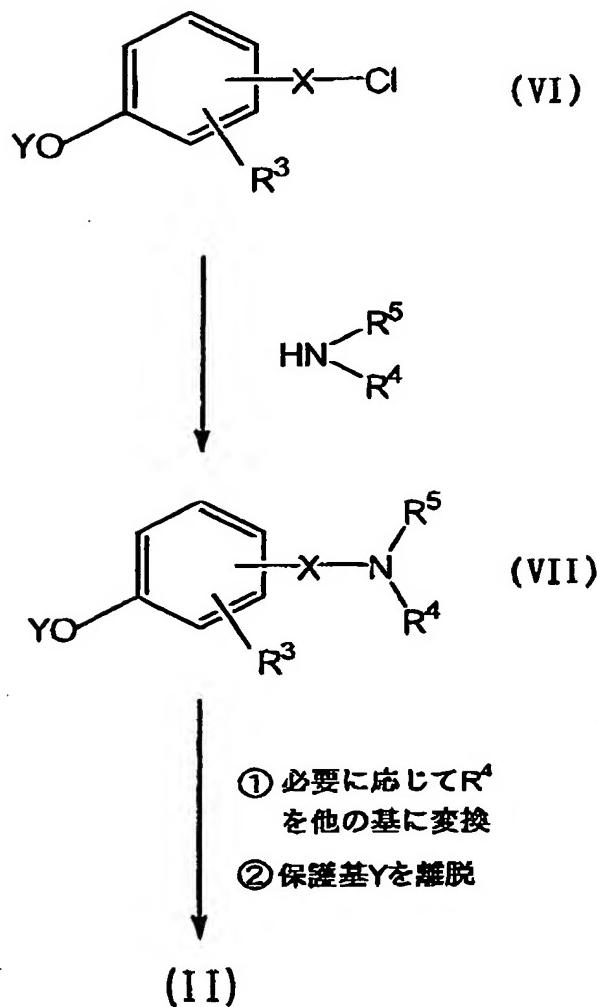
一方、前記式（II）の化合物のうち、Aが $-X-NR^4R^5$ を表わす場合の化合物は、その大部分は従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば、置換基R<sup>5</sup>の種類に応じて、下記反応式1又は2に示すルートに従って製造することができる。なお、反応条件等の詳細は後記製造例7～11、14、20、22、23、25、28、29、31、34、35、38、47及び52を参照されたい

R<sup>5</sup>が水素原子又は置換もしくは未置換のフェニル基を表わす場合：

## 【0053】

特平11-191632

【化6】

反応式 1

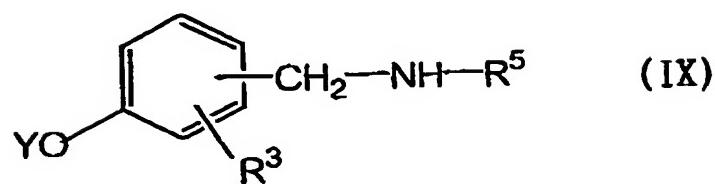
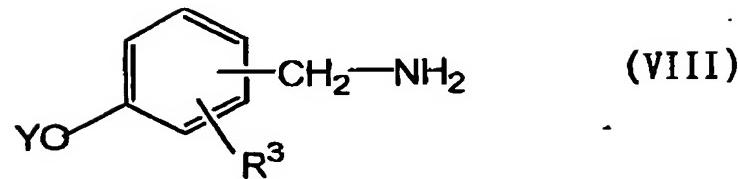
上記各式中、Yはヒドロキシ保護基を表わし、X、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記の意味を有する。

R<sup>5</sup>が置換もしくは未置換のフェニルカルボニル基を表わす場合：

【0054】

特平11-191632

【化7】

反応式2

- $\downarrow$
- ① 必要に応じて水素原子を  
他のR<sup>4</sup>に変換
  - ② 保護基Yを離脱

$\downarrow$   
(II)

上記各式中、Y、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は前記の意味を有する。

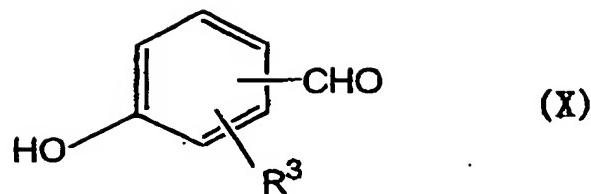
【0055】

さらに、前記反応における出発原料である前記式(I V)のアルデヒド化合物は、その大部分が従来の文献に未載の新規な化合物であり、例えば、式

【0056】

特平11-191632

## 【化8】



式中R<sup>3</sup>は前記の意味を有する

のアルデヒド化合物を前記式(I II)のアミドスルホン酸クロリドと、前記式(I II)の化合物と前記式(I II)のアミドスルホン酸クロリドとの反応において述べたのと同様にして反応させることにより容易に得ることができる。なお、本反応についても、反応条件等の詳細は後記製造例24を参照されたい。

## 【0057】

なお、前記の各反応において、反応に供せられる化合物中に該反応に関与する可能性のある置換基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基等が存在する場合、該置換基は必要に応じて保護基により保護しておき、反応が終了した後に該保護基を離脱するようにすることもできる。

## 【0058】

かくして、本発明の方法に従い製造される前記式(I)の化合物は、それ自体既知の手段、例えば再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の方法により、反応混合物から単離、精製することができる。

## 【0059】

以上に説明した本発明の式(I)で表わされるフェニルスルファメート誘導体又はその塩は、優れたステロイドスルファターゼ阻害作用を有しており、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病、例えば、乳癌、子宮体癌、卵巣癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫、自己免疫疾患、痴呆症、アルツハイマー病、乳腺症、男性の女性化乳房症、前立腺肥大症、乏精液症に関する男性の不妊症などの治療に有効である。

本発明の式(I)の化合物のステロイドスルファターゼ阻害作用は次のとおりである。

(1) ステロイドスルファターゼ阻害作用(インピトロ)の測定：

## 特平11-191632

無傷のMCF-7ヒト乳ガン細胞を、6ウェルプレート（9.4cm<sup>2</sup>／ウェル）に約1×10<sup>5</sup>細胞／ウェル接種し、10mM HEPES、5%ウシ胎仔血清、0.011%ピルビン酸ナトリウムおよび0.37%炭酸水素ナトリウムを含有するダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）を用いて、細胞を80%集密まで成長させた。

## 【0060】

プレートをアール平衡塩溶液（Life Technologies Inc., Grand Island, N.Y., USAからのEBSS）で洗浄し、無血清DMEM（2ml）中の4pmol（4.4×10<sup>5</sup>dpm）の[6, 7-<sup>3</sup>H]エストロン-3-スルフェート（New England Nuclear, Boston, Mass., USAからの比活性49Ci/mmol）を試験化合物と共に37℃で20時間インキュベートした。インキュベートした後、各プレートを冷却し、[4-<sup>14</sup>C]エストロン（6×10<sup>3</sup>dpm）（New England Nuclear, Boston, Mass., USAからの比活性52.5mCi/mmol）を入れた分離管に、培地（1ml）をピペットで移した。混合物を、トルエン（4ml）とともに30秒間十分に振とうした。90%より多い[4-<sup>14</sup>C]エストロンが、この処理によって水性相から除去されたことが、実験によって示された。有機相の一部（2ml）を採取し、シンチレーション分光測定によって<sup>3</sup>Hおよび<sup>14</sup>C含有量を測定した。加水分解されたエストロン-3-スルフェートの質量を、得られた<sup>3</sup>H総数（用いた培地および有機相の容積、ならびに添加した[<sup>14</sup>C]エストロンの回収について補正した）および基質の比活性から計算した。その結果を下記表1に示す。

## 【0061】

表 1

<u>化合物の実施例番号</u>	<u>抑制率 (3×10<sup>-9</sup>M, %)</u>
実施例3	76
実施例23	67
実施例25	87
実施例27	94

## 特平11-191632

(2) ステロイドスルファターゼ阻害作用（インピボ）の測定：

1群5匹の雌SD系ラット（体重168-194g）に、0.5%ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレエート溶液（Tween80）に懸濁した試験化合物を1日1回で5日間投与した。

## 【0062】

最終投与の4時間後にすべてのラットをエーテル麻酔により屠殺し、解剖して肝臓及び子宮を取り出して、冷したリン酸緩衝化生理食塩水（PBS、pH7.4）でそれぞれ1回洗浄した後、-70°C以下で保存した。肝臓及び子宮は別々にハサミで細切し、冷した250mMショ糖を含むPBS中に懸濁させた（5ml/gの組織）。氷冷下、それぞれの懸濁液をUltra-Turraxホモジナイザーによって均質化を行った。2000×gで30分間遠心分離（4°C）することにより、核および細胞デブリを除去し、この上清のタンパク質濃度を、Bradfordの方法（Anal. Biochem., 72, 248-254(1976)）によって測定した。

## 【0063】

タンパク質濃度100~500μg/ml及び基質濃度20μMの[6,7-<sup>3</sup>H]エストロン-3-スルフェート（New England Nuclear, Boston, Mass., USAからの比活性49Ci/mmol）をPBSで全量1mlにし、37°Cで30分間インキュベートした。インキュベート（1ml）を行った後、上記（1）のインピトロの測定と同様にしてステロイドスルファターゼ活性を求めた。その結果を下記表2に示す。

## 【0064】

表 2

<u>化合物の実施例番号</u>	<u>抑制率 (0.5 mg/kg, p.o., %)</u>	
	<u>肝臓</u>	<u>子宮</u>
実施例 1	91.2	94.9
実施例 3	95.4	93.8
実施例 16	97.0	100
実施例 21	97.2	97.6

## 特平11-191632

実施例25	99.5	100
実施例38	85.3	79.0

かくして、本発明の式(I)で表わされるフェニルスルファメート誘導体又はその塩はステロイドスルファターゼ阻害剤として、人間その他の哺乳動物に対する治療、処置のため、経口投与又は非経口投与（例えば、筋注、静注、直腸投与、経皮投与など）することができる。

## 【0065】

本発明の化合物は、薬剤として用いる場合、その用途に応じて、固体形態（例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。しかして、上記製剤に使用し得る無毒性の添加物としては、例えば、でん粉、ゼラチン、ブドウ糖、乳糖、果糖、マルトース、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。該薬剤はまた、治療学的に有用な他の薬剤を含有することもできる。

## 【0066】

該薬剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の濃度で含有していることが望ましい。

## 【0067】

本発明の化合物の投与量は、対象とする人間をはじめとする温血動物の種類、投与経路、症状の軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、一般には、1日当たり0.01～5mg/kg、好適には0.02～2mg/kgの範囲内とすることができます。しかし、上記の如く患者の症状の軽重、医者の診断

## 特平11-191632

等に応じて、上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量は1日1回又は数回に分けて投与することができる。

## 【0068】

## 【実施例】

以下、実施例及び製造例により本発明をさらに具体的に説明する。

## 【0069】

## 実施例1

2' -ニトロビフェニル-4-オール108mgをN, N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し氷冷した中へ、水素化ナトリウム120mgのN, N-ジメチルホルムアミド1.5ml懸濁液を加え、10分氷冷下で攪拌した。そこへ、塩化スルファモイル367mgを加え、室温下で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、2' -ニトロビフェニル-4-イル スルファメート106mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 5.07(2\text{H}, \text{br s}), 7.30 - 8.00(8\text{H}, \text{m})$ 。

MS(m/z): 294(M $^+$ ), 215.

## 【0070】

## 実施例2

2' -ニトロビフェニル-4-オール108mgを塩化メチレン9.5mlに溶解し、氷冷下で、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン312mg、塩化スルファモイル347mgを順次加え、室温下で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製し、2' -ニトロビフェニル-4-イル スルファメート149mgを得た。

## 【0071】

## 実施例3

## 特平11-191632

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4' -ヒドロキシ-2-ビフェニルカルボニトリル2.7mgを用いて同様に操作して、2' -シアノビフェニル-4-イル スルファメート3.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 5.02(2H, br s), 7.34 - 7.91(8H, m)。

MS(m/z): 274(M<sup>+</sup>), 195.

## 【0072】

## 実施例4

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに2' -フルオロビフェニル-4-オール7.9mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、2' -フルオロビフェニル-4-イル スルファメート8.1mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.95(2H, br s), 7.00 - 7.71(8H, m)。

MS(m/z): 267(M<sup>+</sup>), 188.

## 【0073】

## 実施例5

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに2' -トリフルオロメチルビフェニル-4-オール4.5mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、2' -トリフルオロメチルビフェニル-4-イル スルファメート2.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.96(2H, br s), 7.26 - 7.85(8H, m)。

MS(m/z): 317(M<sup>+</sup>), 238.

## 【0074】

## 実施例6

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに2' -メチルビフェニル-4-オール6.4mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、2' -メチルビフェニル-4-イル スルファメート5.1mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 2.26(3H, s), 4.97(2H, br s), 7.10 - 7.32(4H, m), 7.37(

## 特平11-191632

4H, s)。

MS(m/z):263(M<sup>+</sup>), 184.

## 【0075】

## 実施例7

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりにビフェニル-2, 4' -ジオール3.7mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、ビフェニル-2, 4' -ジイル ジスルファメート1.7mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):7.14 - 7.68(8H, m).

MS(m/z):344(M<sup>+</sup>), 265, 186.

## 【0076】

## 実施例8

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4' -ヒドロキシ-2-ビフェニルアセトニトリル2.5mgを用いて同様に操作して、2' -シアノメチルビフェニル-4-イル スルファメート3.0mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):3.64(2H, s), 7.15 - 7.63(8H, m).

MS(m/z):288(M<sup>+</sup>), 209.

## 【0077】

## 実施例9

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オール7.9mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、3' -フルオロビフェニル-4-イル スルファメート7.2mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):4.94(2H, br s), 6.90 - 7.71(8H, m).

MS(m/z):267(M<sup>+</sup>), 188.

## 【0078】

## 実施例10

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに3' -ニトロビフェニル-4-オール4.9mgを用いて同様に操作して、3' -ニトロビ

## 特平11-191632

フェニル-4-イル スルファメート 40 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.33 - 7.78(5H, m), 7.79 - 7.98(1H, m), 8.11 - 8.33(1H, m), 8.33 - 8.50(1H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$ : 294( $\text{M}^+$ ), 215.

## 【0079】

## 実施例11

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4' -ヒドロキシ-3-ビフェニルカルボニトリル 66 mgを用いて同様に操作して、3' -シアノビフェニル-4-イル スルファメート 55 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 5.07(2H, br s), 7.34 - 8.06(8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$ : 274( $\text{M}^+$ ), 195.

## 【0080】

## 実施例12

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4' -ヒドロキシ-3-ビフェニルアセトニトリル 40 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、3' -シアノメチルピフェニル-4-イル スルファメート 15 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 3.97(2H, s), 7.34 - 7.78(8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$ : 288( $\text{M}^+$ ), 209.

## 【0081】

## 実施例13

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4' -ブロモピフェニル-4-オール 125 mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、4' -ブロモピフェニル-4-イル スルファメート 123 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.33 - 7.71(8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z})$ : 329( $\text{M}^++2$ ), 327( $\text{M}^+$ ), 249, 247.

## 【0082】

## 特平11-191632

## 実施例14

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4' -クロロビフェニル-4-オール102mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製して、4' -クロロビフェニル-4-イル スルファメート111mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 4.99(2\text{H}, \text{br s}), 7.30 - 7.68(8\text{H}, \text{m})$ 。

MS(m/z): 285(M<sup>+</sup>+2), 283(M<sup>+</sup>), 205, 203.

## 【0083】

## 実施例15

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4' -メトキシビフェニル-4-オール100mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製して、4' -メトキシビフェニル-4-イル スルファメート96mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 3.86(3\text{H}, \text{s}), 6.98(2\text{H}, \text{d}, J=5.8\text{Hz}), 7.35 - 7.67(6\text{H}, \text{m})$

MS(m/z): 279(M<sup>+</sup>), 199.

## 【0084】

## 実施例16

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4' -ニトロビフェニル-4-オール108mgを用いて同様に操作して、4' -ニトロビフェニル-4-イル スルファメート108mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta): 7.33 - 7.83(6\text{H}, \text{m}), 8.30(2\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz})$ 。

MS(m/z): 294(M<sup>+</sup>), 215.

## 【0085】

## 実施例17

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりにメチル4' -ヒドロキシ-4-ビフェニルカルボキシレート228mgを用いて同様に操作して、メチル 4' -スルファモイルオキシ-4-ビフェニルカルボキシレート27mgを得た。

## 特平11-191632

MS(*m/z*):307( $M^+$ ), 227。

## 【0086】

## 実施例18

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4' -ヒドロキシ-4-ピフェニルカルボニトリル500mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:酢酸エチル=8:1)で精製して、4' -シアノピフェニル-4-イル スルファメート489mgを得た。

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ):7.41(2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.93(4H, s), 8.06(2H, br s)。

MS(*m/z*):274( $M^+$ ), 195。

## 【0087】

## 実施例19

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4' -トリフルオロメチルピフェニル-4-オール50mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、4' -トリフルオロメチルピフェニル-4-イル スルファメート35mgを得た。

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):4.96(2H, br s), 7.43(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.67(4H, s)。

MS(*m/z*):317( $M^+$ ), 238。

## 【0088】

## 実施例20

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4' -ヒドロキシ-4-ピフェニルアセトニトリル13mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4' -シアノメチルピフェニル-4-イル スルファメート8mgを得た。

$^1H$ -NMR(CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ):3.93(2H, s), 7.24-7.82(8H, m)。

## 特平11-191632

MS(*m/z*):288( $M^+$ ), 209.

## 【0089】

## 実施例21

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりにピフェニル-4, 4' -ジオール50mgを用いて同様に操作して、ピフェニル-4, 4' -ジイル ジスルファメート52mgを得た。

$^1H$ -NMR(CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ):7.42(4H, d, J=5.8Hz), 7.66(4H, d, J=5.8Hz)。

MS(*m/z*):344( $M^+$ ), 265, 186.

## 【0090】

## 実施例22

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに2-ニトロピフェニル-4, 4' -ジオール23mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、2-ニトロピフェニル-4, 4' -ジイル ジスルファメート9mgを得た。

$^1H$ -NMR(CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ ):6.97-7.43(7H, m)。

MS(*m/z*):389( $M^+$ ), 310, 231.

## 【0091】

## 実施例23

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに2', 4' -ジニトロピフェニル-4-オール48mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=5:1)で精製して、2', 4' -ジニトロピフェニル-4-イル スルファメート42mgを得た。

$^1H$ -NMR(CDCI<sub>3</sub>,  $\delta$ ):7.32-7.55(4H, m), 7.66(1H, d, J=5.3Hz), 8.49(1H, dd, J=1.5, 5.3Hz), 8.74(1H, d, J=1.5Hz)。

MS(*m/z*):339( $M^+$ ), 260.

## 【0092】

## 実施例24

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに2, 2'

## 特平11-191632

—ジニトロビフェニル-4, 4'—ジオール 5.5 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1) で精製して、2, 2'—ジニトロビフェニル-4, 4'—ジイル ジスルファメート 1.2 mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ): 7.48(2H, d, J=5.7Hz), 7.73(2H, dd, J=1.7, 5.7Hz), 8.19(2H, d, J=1.5Hz)。

MS(m/z): 355(M<sup>+</sup>- SO<sub>2</sub>NH), 276.

## 【0093】

## 実施例25

実施例2において、2'—ニトロビフェニル-4—オールの代わりに4'—ヒドロキシ-4—ニトロ-2—ビフェニルカルボニトリル 4.1 mg を用いて同様に操作して、2'—シアノ-4'—ニトロビフェニル-4—イル スルファメート 4.0 mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ): 7.40 - 7.73(4H, m), 7.74(1H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, dd, J=1.5, 5.5Hz), 8.65(1H, d, J=1.5Hz)。

MS(m/z): 319(M<sup>+</sup>), 240.

## 【0094】

## 実施例26

実施例2において、2'—ニトロビフェニル-4—オールの代わりに4'—ヒドロキシ-2—ニトロ-4—ビフェニルカルボニトリル 1.32 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1) で精製して、4'—シアノ-2'—ニトロビフェニル-4—イル スルファメート 1.16 mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ): 7.33 - 7.70(4H, m), 7.60(1H, d, J=5.3Hz), 7.92(1H, dd, J=1, 5.3Hz), 8.19(1H, d, J=1Hz)。

MS(m/z): 319(M<sup>+</sup>), 240.

## 【0095】

## 実施例27

実施例2において、2'—ニトロビフェニル-4—オールの代わりに4'—ヒ

## 特平11-191632

ドロキシ-2, 4-ビフェニルジカルボニトリル 6.8 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 15 : 1) で精製して、2', 4'-ジシアノビフェニル-4-イル スルファメート 4.4 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 7.39 - 7.78 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, dd,  $J=1.7, 5.5\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ )。

MS ( $m/z$ ): 299 ( $M^+$ ), 220.

## 【0096】

## 実施例28

実施例1において、2' - ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]フェノール 9.0 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 6 : 1) で精製して、4-[N-スルファモイル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニル スルファメート 4.9 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 4.77 (2H, s), 7.0 - 8.1 (14H, m)。

SIMS ( $m/z$ ): 453 ( $MH^+$ )。

## 【0097】

## 実施例29

実施例1において、2' - ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)メタンスルホニアミド 2.2 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 9 : 1) で精製して、4-[N-メチルスルホニル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニル スルファメート 1.2 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 3.09 (3H, s), 4.89 (2H, s), 7.1 - 8.1 (12H, m)。

SIMS ( $m/z$ ): 452 ( $MH^+$ )。

## 【0098】

## 実施例30

実施例1において、2' - ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-

## 特平11-191632

—ヒドロキシベンジル) —N—(4—ヒドロキシフェニル) アセトアミド60mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム：メタノール=9：1)で精製して、4-[N-アセチル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニルスルファメート61mgを得た。  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.90(3H, br s), 4.86(2H, s), 6.9-7.4(8H, m).  
 $\text{HR-SIMS}(m/z)$ : 416.0582(MH<sup>+</sup>)。

## 【0099】

## 実施例31

実施例1において、2'—ニトロビフェニル—4—オールの代わりに4-[N-アセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]フェニルアセテート96mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム：アセトン=4：1)で精製して、4-[N-アセチル-N-(4-スルファモイルオキシベンジル)アミノ]フェニルアセテート57mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.89(3H, br s), 4.85(2H, s), 6.9-7.4(8H, m).  
 $\text{MS}(m/z)$ : 378(M<sup>+</sup>), 341, 151, 109, 107.

## 【0100】

## 実施例32

実施例1において、2'—ニトロビフェニル—4—オールの代わりに4—ヒドロキシ—N—(4—ヒドロキシフェニル)ベンズアミド200mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をクロロホルムより結晶化して、4-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート242mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta)$ : 7.26(2H, d, J=9Hz), 7.42(2H, d, J=9Hz), 7.83(2H, d, J=9Hz), 7.96(2H, d, J=9Hz), 8.10(4H, br s), 10.35(1H, br s).  
 $\text{HR-SIMS}(m/z)$ : 388.0270(MH<sup>+</sup>)。

## 【0101】

## 実施例33

実施例1において、2'—ニトロビフェニル—4—オールの代わりにN-エチル-4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド231mg

## 特平11-191632

を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール=9：1）で精製して、4-[N-エチル-N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート242mgを得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):1.23(3H, t, J=7Hz), 3.94(2H, t, J=7Hz), 6.9-7.4(8H, m)。

MS(m/z):415(M<sup>+</sup>), 336, 119.

## 【0102】

## 実施例34

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド200mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール=5：1）で精製して、4-[N-メチル-N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート200mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):3.48(3H, s), 6.9-7.4(8H, m)。

ESI-MS(m/z):402(MH<sup>+</sup>)。

## 【0103】

## 実施例35

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド200mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール=5：1）で精製して、4-[N-(3-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート185mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ):6.9-8.2(12H, m), 10.44(1H, br s)。

ESI-MS(m/z):388(MH<sup>+</sup>)。

## 【0104】

## 実施例36

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド222mg

## 特平11-191632

を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール=9：1）で精製して、4-[N-メチル-N-(3-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート188mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):3.51(3H, s), 6.7-8.5(8H, m)。

ESI-MS(m/z):402(MH<sup>+</sup>)。

## 【0105】

## 実施例37

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN' -アセチル-4-ヒドロキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド83mgを用い、塩化メチレンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミドを用いて同様に操作し、得られた粗生成物を酢酸エチルより結晶化して、4-(N' -アセチル-N-フェニルヒドラジノカルボニル)フェニルスルファメート53mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ):1.90(3H, s), 7.1-7.7(9H, m)。

MS(m/z):270, 200, 150, 121。

## 【0106】

## 実施例38

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル568mgを用い、塩化メチレンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミド30mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=10：1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニルスルファメート512mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ):5.08(2H, s), 6.74(2H, d, J=9.2Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.39(2H, d, J=8.8Hz), 7.74(2H, d, J=9.0Hz), 7.96(2H, br s), 8.80(2H, s)。

MS(m/z):291(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH), 185。

## 特平11-191632

## 【0107】

## 実施例39

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド2.81g、塩化メチレンの代わりにN, N-ジメチルホルムアミド2.8mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)カルバモイル]フェニルスルファメート1.07gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 7.29(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.90(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.13(2H, br s), 9.11(2H, s)。  
 $\text{MS}(\text{m/z}): 384(\text{M}^+)$ , 185.

## 【0108】

## 実施例40

アニリン11.5μl、エタノール0.2ml、酢酸ナトリウム27mg、酢酸84μlおよび水0.25mlの混合物に、4-ホルミルフェニルスルファメート3.2mgを加え、加熱溶解した。混合物を冰冷し、水素化ホウ素ナトリウム20mgをゆっくりと加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、4-(N-フェニルアミノメチル)フェニルスルファメート2.7mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 4.32(2H, s), 5.0(2H, br), 6.5-7.5(10H, m)。  
 $\text{MS}(\text{m/z}): 278(\text{M}^+)$ , 199.

## 【0109】

## 実施例41

実施例40において、アニリンの代わりに4-アミノベンゾニトリル1.5mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート1.6mgを得た。

## 特平11-191632

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.37(2H, s), 6.1(1H, br), 6.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.2 - 7.5(6H, m)。

MS(m/z): 303(M<sup>+</sup>), 224.

## 【0110】

## 実施例42

実施例40において、アニリンの代わりに2-アミノベンゾニトリル1.5mgを用いて同様に操作し、4-[N-(2-シアノフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート5mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.44(2H, d, J=5.7Hz), 5.0(3H, br), 6.60(1H, br d, J=7.7Hz), 6.74(1H, dd, J=1.0, 7.7Hz), 7.0-8.0(6H, m)。

MS(m/z): 303(M<sup>+</sup>), 224.

## 【0111】

## 実施例43

実施例40において、アニリンの代わりに4-アミノフェノール27.5mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート27mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.24(2H, s), 6.4-7.5(8H, m)。

MS(m/z): 294(M<sup>+</sup>), 215.

## 【0112】

## 実施例44

実施例40において、アニリンの代わりに4-ニトロアニリン34.8mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ニトロフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート7mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.43(2H, s), 6.56(2H, d, J=9.2Hz), 7.31(4H, s), 8.05(2H, d, J=9.2Hz)。

MS(m/z): 323(M<sup>+</sup>), 244.

## 【0113】

## 実施例45

実施例2において、2'-ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N

## 特平11-191632

- (4-ヒドロキシベンジル) -N- (4-メトキシフェニル) アミノ] ベンゾニトリル 6.6 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 2.9 ml を用いて同様に操作して、4-[N-(4-シアノフェニル) -N-(4-メトキシフェニル) アミノメチル] フェニル スルファメート 4.7 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 3.82(3H, s), 4.8-5.1(4H, m), 6.5-7.5(12H, m)。

MS(m/z): 409(M<sup>+</sup>), 330.

## 【0114】

## 実施例4 6

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) -N-フェニルアミノ] ベンゾニトリル 6.0 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 2.9 ml を用いて同様に操作して、4-[N-(4-シアノフェニル) -N-フェニルアミノメチル] フェニル スルファメート 5.1 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.8-5.1(4H, m), 6.5-7.5(13H, m)。

MS(m/z): 379(M<sup>+</sup>), 300.

## 【0115】

## 実施例4 7

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに N-(4-ヒドロキシベンジル) -4, 4' -イミノビスベンゾニトリル 3.3 mg を用い、塩化メチレンの代わりに N, N-ジメチルホルムアミド 1.45 ml を用いて同様に操作して、4-[N, N-ビス(4-シアノフェニル) アミノメチル] フェニル スルファメート 1.8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.9-5.2(4H, m), 7.14(4H, d, J=9Hz), 7.28(4H, s), 7.54(4H, d, J=8.8Hz)。

MS(m/z): 404(M<sup>+</sup>), 325.

## 【0116】

## 実施例4 8

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに 4-[N-

## 特平11-191632

- (4-ヒドロキシベンジル) -N- (4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル 1.1 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=9 : 1) で精製して、4- [N- (4-シアノフェニル) -N- (4-ピリジル) アミノメチル] フェニル スルファメート 5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 5.06(2H, s), 6.83(2H, dd,  $J=1.5, 5.1\text{Hz}$ ), 7.28(4H, s), 7.32(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.26(2H, dd,  $J=1.3, 5.1\text{Hz}$ )

$\text{MS}(\text{m/z}): 301(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH})$ , 195.

## 【0117】

## 実施例49

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4- (N-フェニルアミノメチル) フェノール 5.0 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=9 : 1) で精製して、4- (N-フェニル-N-スルファモイルアミノメチル) フェニル スルファメート 2.1 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 4.79(2H, s), 7.2 - 7.4(9H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 357(\text{M}^+)$ , 278.

## 【0118】

## 実施例50

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4- [N- (4-ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 5.6 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム：メタノール=9 : 1) で精製して、4- [N- (4-シアノフェニル) -N-スルファモイルアミノメチル] フェニル スルファメート 1.8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.86(4H, s), 4.37(2H, s), 6.58(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.2 - 7.5(6H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 303(\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH})$ , 224.

## 【0119】

## 特平11-191632

## 実施例5 1

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ニコチンアミド8.3mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=9:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-ニコチノイルアミノメチル]フェニルスルファメート1.9mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 5.19(2H, s), 7.1-7.5(7H, m), 7.6-7.8(3H, m), 7.93(2H, br s), 8.4-8.6(2H, m)。

MS( $m/z$ ): 329( $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}$ ), 223.

## 【0120】

## 実施例5 2

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド7.8mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=19:1)で精製して、4-[N-ベンゾイル-N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート4.5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 4.93(2H, s), 7.1-7.9(13H, m), 8.0-8.2(2H, m)。

MS( $m/z$ ): 328( $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{NH}$ ), 223.

## 【0121】

## 実施例5 3

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-シアノ-N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド8.9mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-(4-シアノフェニル)アミノメチル]フェニルスルファメート1.6mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 4.94(2H, s), 7.1-7.8(10H, m), 8.07(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.22(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

MS( $m/z$ ): 353( $\text{M}^+$ ), 236.

## 【0122】

## 実施例54

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N、N-ジフェニルベンズアミド73mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール=19:1）で精製して、4-(N、N-ジフェニルカルバモイル)フェニルスルファメート50mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ):7.0-7.6(14H, m), 8.04(2H, br s) .

MS( $m/z$ ):368(M $^+$ ) , 289.

## 【0123】

## 実施例55

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりにN-ベンジル-4-ヒドロキシベンズアミド534mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1）で精製して、4-(N-ベンジルカルバモイル)フェニルスルファメート204mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ):4.61(2H, d, J=5.7Hz), 7.0-7.5(10H, m), 7.81(2H, d, J=8.6Hz) .

MS( $m/z$ ):306(M $^+$ ) , 227.

## 【0124】

## 実施例56

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド54mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1）で精製して、4-(N-フェニルカルバモイル)フェニルスルファメート40mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ):7.0-7.5(5H, m), 7.76(2H, d, J=7.9Hz), 7.9-8.2(4H, m), 10.26(1H, br s) .

MS( $m/z$ ):292(M $^+$ ) , 213.

## 特平11-191632

## 【0125】

## 実施例57

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルベンズアミド4.5mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:アセトン=4:1)で精製して4-[N-(4-シアノベンゾイル)-N-メチルアミノメチル]フェニルスルファメート5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.733.20(3H, m), 4.34.8(2H, br), 5.30(2H, s), 7.07.4(4H, m), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.3Hz)。

MS(m/z): 345(M<sup>+</sup>), 266.

## 【0126】

## 実施例58

実施例40において、アニリンの代わりに4-アミノ-1,2,4-トリアゾール3.2mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=4:1)で精製して4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニルスルファメート3.9mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ): 4.10(2H, s), 6.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.06(2H, d, J=8.6Hz), 8.27(2H, s)。

## 【0127】

## 実施例59

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに3-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド2.6mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド0.5mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=7:1)で精製して4-[N-(3-シアノベンゾイル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェニルスルファメート1.0mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 5.60(2H, s), 7.168.06(8H, m), 8.168.27(2H, m), 9.

## 特平11-191632

24(1H, s), 10.90(1H, s)。

MS(m/z):399(MH<sup>+</sup>)。

## 【0128】

## 実施例60

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル71mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.8mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-ピリジル)アミノメチル]フェニルスルファメート52mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ):5.12(2H, s), 6.87(2H, d, J=5.8Hz), 7.12-7.97(8H, m), 8.41(1H, dd, J=1.2, 3.0Hz), 8.59(1H, d, J=1.7Hz)。

MS(m/z):301(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0129】

## 実施例61

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル38mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.2mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルアミノメチル]フェニルスルファメート19mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ):3.15(3H, s), 4.67(2H, s), 6.80(2H, d, J=7.8Hz), 7.26(4H, s), 7.44(2H, d, J=7.8Hz)。

MS(m/z):317(M<sup>+</sup>), 238(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0130】

## 実施例62

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-エチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル24mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド0.7mlを用いて同様

## 特平11-191632

に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：メタノール=19:1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-エチルアミノメチル]フェニルスルファメート13mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ): 1.23(3H, t, J=4.5Hz), 3.59(2H, dd, J=4.7, 8.7Hz), 4.64(2H, s), 6.76(2H, d, J=5.8Hz), 7.25(4H, s), 7.40(2H, d, J=5.8Hz)。  
 $\text{MS}(m/z)$ : 331(M<sup>+</sup>), 252(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0131】

## 実施例63

実施例2において、2'-ニトロピフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-チオフェンカルボキサミド37mg、塩化メチレンの代わりに1,2-ジクロロエタン0.9mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：メタノール=19:1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-チエニルカルボニル)アミノメチル]フェニルスルファメート17mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ): 5.05(2H, d, J=2.2Hz), 5.22(2H, br s), 6.70-7.72(11H, m)。

$\text{MS}(m/z)$ : 413(M<sup>+</sup>), 334(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0132】

## 実施例64

実施例2において、2'-ニトロピフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-チオフェンカルボキサミド43mg、塩化メチレンの代わりに1,2-ジクロロエタン1.0mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（クロロホルム：メタノール=19:1）で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-チエニルカルボニル)アミノメチル]フェニルスルファメート23mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ): 5.16(2H, s), 6.74-7.77(11H, m)。

$\text{MS}(m/z)$ : 334(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0133】

## 実施例65

## 特平11-191632

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシベンズアミド8.3mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド2.6mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=13:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ):6.87(2H, d, J=5.8Hz), 7.56-8.00(6H, m)。

MS(m/z):238(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0134】

## 実施例66

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド27.9mg、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド8.4mlを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=13:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-メチルカルバモイル]フェニルスルファメート14.3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ):3.50(3H, s), 7.08-7.49(6H, m), 7.63(2H, d, J=6.0Hz)。

MS(m/z):331(M<sup>+</sup>), 252(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0135】

## 実施例67

実施例2において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりにN',N'-ジメチル-4-ヒドロキシベンゾヒドラジド24mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(クロロホルム:メタノール=7:1)で精製して、4-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)フェニルスルファメート2mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ):2.65(6H, s), 7.39(2H, d, J=5.5Hz), 7.83(2H, d, J=5.7Hz)。

MS(m/z):259(M<sup>+</sup>)。

## 特平11-191632

## 【0136】

## 実施例68

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに2-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、2-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート21mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 6.7-8.4(12H, m), 10.49(1H, br s)。

MS(m/z): 308(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH), 229.

## 【0137】

## 実施例69

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに3-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(2-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート26mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7.3-8.3(13H, m)。

MS(m/z): 290(M<sup>+</sup>-HOSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 211.

## 【0138】

## 実施例70

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに3-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(3-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート25mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 6.9-8.1(12H, m), 10.48(1H, br s)。

MS(m/z): 290(M<sup>+</sup>-HOSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)。

## 【0139】

## 実施例71

## 特許 11-191632

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに3-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、3-[N-(4-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート33mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7.1-8.1(12H, m), 10.41(1H, br s)。

MS(m/z): 290(M<sup>+</sup>-HOSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 229.

## 【0140】

## 実施例72

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド23mgを用い、塩化メチレンの代わりにN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlを用いて同様に操作して、4-[N-(2-スルファモイルオキシフェニル)カルバモイル]フェニルスルファメート18mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7.3-8.5(12H, m)。

MS(m/z): 290(M<sup>+</sup>-HOSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 211。

## 【0141】

## 実施例73

実施例2において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル271mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-ピラジニル)アミノメチル]フェニルスルファメート211mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 5.32(2H, s), 7.19(2H, d, J=5.5Hz), 7.35(2H, d, J=6.0Hz), 7.53(2H, d, J=6.0Hz), 7.77(2H, d, J=5.5Hz), 7.83-8.39(3H, m)。

MS(m/z): 302(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0142】

## 実施例74

## 特平11-191632

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル1.8mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=10:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2-テニル)アミノメチル]フェニルスルファメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$ : 4.75(2H, s), 4.89(2H, s), 6.73-7.54(11H, m)。

MS(m/z): 320(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0143】

## 実施例75

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル8.8mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:テトラヒドロフラン=10:1)で精製して、4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(3-テニル)アミノメチル]フェニルスルファメートを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$ : 4.74(4H, s), 6.69-7.51(11H, m)。

MS(m/z): 399(M<sup>+</sup>), 320(M<sup>+</sup>-SO<sub>2</sub>NH)。

## 【0144】

## 実施例76

2' -ニトロビフェニル-4-オール215mgおよびトルエン1mlの混合物を氷冷し、クロロスルホニルイソシアネート148mgを滴下した後、17時間還流した。氷冷下、反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、2' -ニトロビフェニル-4-イルスルファメート160mgを得た。

## 【0145】

## 実施例77

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-(1

## 特平11-191632

一ナフチル) フェノール 8.8 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、4-(1-ナフチル) フェニル スルファメート 6.3 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.99(2H, br s), 7.28 - 7.66(8H, m), 7.66 - 8.03(3H, m)

MS(m/z): 299(M<sup>+</sup>), 220.

## 【0146】

## 実施例 78

実施例 1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに2-ヒドロキシ-9-フルオレノン 9.8 mg を用いて同様に操作して、9-オキソフルオレン-2-イル スルファメート 5.5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.22 - 7.77(7H, m) .

MS(m/z): 275(M<sup>+</sup>), 196.

## 【0147】

## 実施例 79

実施例 1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりにフルオレン-2-オール 3.6 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、ヘキサン：ジエチルエーテル = 1 : 1) で精製して、フルオレン-2-イル スルファメート 2.2 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3.91(2H, s), 7.13 - 7.91(7H, m) .

MS(m/z): 261(M<sup>+</sup>), 181.

## 【0148】

## 実施例 80

実施例 1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-(3-ピリジル) フェノール 3.3 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 10 : 1) で精製して、4-(3-ピリジル) フェニル スルファメートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ): 7.32 - 7.85(4H, m), 7.97 - 8.19(1H, m), 8.53(1H, dd, J= 1.2, 3.2Hz), 8.80(1H, d, J=1.5Hz) .

## 特平11-191632

MS(*m/z*):250(M<sup>+</sup>), 171.

## 【0149】

## 実施例81

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェノール 102mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、4-(2-メチルチアゾール-4-イル)フェニルスルファメート 14mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):2.77(3H, s), 7.31(1H, s), 7.35(2H, d, J=6Hz), 7.85(2H, d, J=5.7Hz)。

MS(*m/z*):270(M<sup>+</sup>), 190.

## 【0150】

## 実施例82

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-(2-アミノチアゾール-4-イル)フェノール 52mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、4-(2-スルファモイルアミノチアゾール-4-イル)フェニルスルファメート 8mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):6.96(1H, s), 7.30(2H, d, J=5.7Hz), 7.86(2H, d, J=5.7Hz), 8.21(1H, s)。

MS(*m/z*):350(M<sup>+</sup>), 270, 192.

## 【0151】

## 実施例83

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに5-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチル-3-イソキサゾールカルボキサミド 23mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、4-[3-(N-メチルカルバモイル)イソキサゾール-5-イル]フェニルスルファメート 8mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ):2.94(3H, s), 7.07(1H, s), 7.48(2H, d, J=5.7Hz), 7.93(

## 特平11-191632

2H, d, J=5.7Hz)。

MS(m/z):297(M<sup>+</sup>), 218.

## 【0152】

## 実施例84

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに3-クロロピフェニル-4-オール102mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、3-クロロピフェニル-4-イルスルファメート68mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ):5.07(2H, br s), 7.30-7.76(8H, m)。

MS(m/z):285(M<sup>+</sup>+2), 283(M<sup>+</sup>), 206, 204.

## 実施例85

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに3-ブロモピフェニル-4-オール25mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:ジエチルエーテル=1:1)で精製して、3-ブロモピフェニル-4-イルスルファメート17mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ):7.30-7.80(8H, m)。

MS(m/z):329(M<sup>+</sup>+2), 327(M<sup>+</sup>), 249.

## 【0153】

## 実施例86

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりに3-ヨードピフェニル-4-オール30mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:ジエチルエーテル=1:1)で精製して、3-ヨードピフェニル-4-イルスルファメート10mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ):5.12(2H, br s), 7.30-7.70(8H, m)。

MS(m/z):375(M<sup>+</sup>), 296.

## 【0154】

## 実施例87

実施例1において、2' -ニトロピフェニル-4-オールの代わりにN-(4-ヒドロキシピフェニル-3-イル)アセトアミド228mgを用いて同様に操

## 特平11-191632

作して、3-(N-アセチル)アミノビフェニル-4-イル スルファメート 9.2 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.22(3H, s), 7.31 - 7.67(8H, m), 8.40(1H, br s)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 306(\text{M}^+)$ , 227, 185.

以下、上記実施例で用いた原料化合物の製造例を示す。

## 【0155】

## 製造例1

2-ブロモフェニルアセトニトリル 3.92 mg、4-メトキシフェニルホウ酸 3.34 mg、酢酸パラジウム 0.9 mg、炭酸カリウム 6.91 mg、臭化テトラブチルアンモニウム 6.45 mg、蒸留水 2.2 ml の混合物を窒素雰囲気下 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあけ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）で精製し、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 3.43 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.62(2H, s), 3.86(3H, s), 6.86 - 7.70(8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 223(\text{M}^+)$ 。

## 【0156】

## 製造例2

4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 8.9 mg を塩化メチレン 0.66 ml に溶解し、氷冷下、1 M 三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 0.8 ml を加え 40 分攪拌する。室温に戻し、さらに 40 分攪拌する。反応混合物を飽和食塩水にあけ、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、4'-ヒドロキシ-2-ビフェニルアセトニトリル 4.3 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.62(2H, s), 6.73 - 7.64(8H, m)。

$\text{MS}(\text{m/z}): 209(\text{M}^+)$ 。

## 特平11-191632

## 【0157】

## 製造例3

製造例1において、2-ブロモフェニルアセトニトリルの代わりに2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル365mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：クロロホルム=1:2）で精製し、4'-メトキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル428mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.89(3H, s), 7.07(2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.43(1H, dd,  $J=1.7, 5.5\text{Hz}$ ), 8.60(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )。

$\text{MS}(\text{m/z}): 254(\text{M}^+)$ 。

## 【0158】

## 製造例4

製造例2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4'-メトキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル102mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3:1）で精製し、4'-ヒドロキシ-4-ニトロ-2-ビフェニルカルボニトリル87mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 6.99(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.49(2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 8.44(1H, dd,  $J=1.7, 5.3\text{Hz}$ ), 8.60(1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )。

$\text{MS}(\text{m/z}): 240(\text{M}^+)$ 。

## 【0159】

## 製造例5

製造例1において、2-ブロモフェニルアセトニトリルの代わりに4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル548mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：クロロホルム=1:2）で精製し、4'-メトキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル640mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.86(3H, s), 6.98(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ )

## 特平11-191632

Hz), 7.58(1H, d, J=5.3Hz), 7.83(1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 8.06(1H, d, J=1.2 Hz)。

MS(m/z):254(M<sup>+</sup>)。

## 【0160】

## 製造例6

製造例2において、4' -メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4' -メトキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル208mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、4' -ヒドロキシ-2-ニトロ-4-ビフェニルカルボニトリル140mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 6.91(2H, d, J=6.0Hz), 7.16(2H, d, J=5.3Hz), 7.59(1H, d, J=5.3Hz), 7.85(1H, dd, J=0.8, 5.3Hz), 8.07(1H, d, J=0.8Hz)。

MS(m/z):240(M<sup>+</sup>)。

## 【0161】

## 製造例7

4-ベンジルオキシベンジルクロリド15gおよび4-アミノフェノール15gの混合物をN,N-ジメチルホルムアミド200ml中で30分間還流した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:アセトン=50:1)で精製し、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノール11gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.19(2H, s), 5.05(3H, s), 6.4-7.5(13H, m)。

MS(m/z):305(M<sup>+</sup>), 197, 91。

## 【0162】

## 製造例8

4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノール500mgをピリジン4mlに溶解し、氷冷下、塩化メタンスルホニルアミド1mlを加え、30分間攪拌した。反応混合物に水に加え、析出した結晶を濾取し、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンス

## 特平11-191632

ルホネート719mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.93(3H, s), 3.13(3H, s), 4.77(2H, s), 5.02(2H, s), 6.7 - 7.5 (13H, m)。

$\text{MS}(m/z)$ : 197, 91.

## 【0163】

## 製造例9

4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネート350mg、10%パラジウム炭素350mgおよびジオキサン10mlの混合物を2日間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネート260mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.94(3H, s), 3.15(3H, s), 4.73(2H, s), 6.72(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.06(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.25(4H, s)。

$\text{MS}(m/z)$ : 371( $\text{M}^+$ ), 265, 186, 107.

## 【0164】

## 製造例10

4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネート80mgおよび28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液0.5mlの混合物をメタノール2mlおよびテトラヒドロフラン1ml中、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=19:1)で精製し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)メタンスルホンアミド38mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.91(3H, s), 4.66(2H, s), 6.6 - 7.2(8H, m)。

$\text{MS}(m/z)$ : 293( $\text{M}^+$ ), 212, 187, 108.

## 【0165】

## 製造例11

4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノール100mgを

## 特平11-191632

ピリジン4mlに溶解し、無水酢酸2mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水に加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を5%塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、クロロホルム）で精製し、4-[N-アセチル-N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェニルアセテート114mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.87(3H, s), 2.29(3H, s), 4.79(2H, s), 5.03(2H, s), 6.7-7.5(13H, m)。

MS(m/z): 389(M<sup>+</sup>), 197, 91.

## 【0166】

## 製造例12

製造例9において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネートの代わりに4-[N-アセチル-N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェニルアセテート400mgを用い、ジオキサンの代わりにエタノール6mlを用いて同様に操作し、4-[N-アセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]フェニルアセテート270mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.88(3H, s), 2.29(3H, s), 4.78(2H, s), 6.6-7.3(8H, m)。

MS(m/z): 299(M<sup>+</sup>), 193, 151, 109, 107.

## 【0167】

## 製造例13

製造例10において、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネートの代わりに4-[N-アセチル-N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]フェニルアセテート45mgを用いて同様に操作し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド20mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.84(3H, s), 4.72(2H, s), 6.70(2H, d, J=9Hz), 6.74(4H, s), 6.98(2H, d, J=9Hz)。

## 特平11-191632

MS( $m/z$ ):257( $M^+$ ), 151, 109.

## 【0168】

## 製造例14

4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド600mgおよび60%水素化ナトリウム150mgの混合物をジメチルスルホキシド7.5ml中、50°Cで10分間攪拌した。ヨウ化エチル1.05mlを加え、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=80:1)で精製し、N-エチル-4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド591mgを得た。

$^1H$ -NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ):1.19(3H, t, J=7Hz), 3.73(3H, s), 3.75(3H, s), 3.90(2H, q, J=7Hz), 6.5-7.4(8H, m)。

MS( $m/z$ ):285( $M^+$ ), 135.

## 【0169】

## 製造例15

製造例2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりにN-エチル-4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド585mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、N-エチル-4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド466mgを得た。

$^1H$ -NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ):1.17(3H, t, J=7Hz), 3.87(2H, q, J=7Hz), 6.4-7.3(8H, m)。

MS( $m/z$ ):257( $M^+$ ), 137, 121.

## 【0170】

## 製造例16

製造例14において、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化メチル1.2mlを用いて同様に操作し、4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド629mgを得た。

## 特平11-191632

$^1\text{H}$ -NMR(CDC<sub>3</sub>, δ):3.43(3H, s), 3.74(3H, s), 3.75(3H, s), 6.5-7.3(8H, m)。

MS(m/z):271(M<sup>+</sup>), 135.

## 【0171】

## 製造例17

製造例2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド6.03mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、4-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド4.89mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDC<sub>3</sub>, δ):3.40(3H, s), 6.4-7.3(8H, m)。

MS(m/z):243(M<sup>+</sup>), 123, 121.

## 【0172】

## 製造例18

製造例14において、4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミドの代わりに4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)ベンズアミドを用い、ヨウ化エチルの代わりにヨウ化メチル1.2mLを用いて同様に操作し、4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド6.25mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDC<sub>3</sub>, δ):3.46(3H, s), 3.69(3H, s), 3.74(3H, s), 6.5-7.4(8H, m)。

MS(m/z):271(M<sup>+</sup>), 135.

## 【0173】

## 製造例19

製造例2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-N-メチルベンズアミド6.18mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、4-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシフェニル)-N-メチルベンズアミド4.42mgを得た。

## 特許 11-191632

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.42(3H, s), 6.4-7.3(8H, m)。

MS( $m/z$ ): 243, ( $M^+$ ), 123, 121.

## 【0174】

## 製造例 20

フェニルヒドラジン 1.08 g をピリジン 10 ml に溶解し、氷冷下で無水酢酸 0.78 g を加え、20 分間攪拌した。次に、4-メトキシベンゾイルクロリド 2.0 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を 5% 塩酸および 5% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：メタノール = 40 : 1）で精製し、N'-アセチル-4-メトキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 1.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.07(3H, s), 3.76(3H, s), 6.72(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.21(5H, s), 7.43(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.09(1H, br s)。

MS( $m/z$ ): 284( $M^+$ ), 135.

## 【0175】

## 製造例 21

製造例 2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに N'-アセチル-4-メトキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 500 mg を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を TLC（展開溶媒、クロロホルム：メタノール = 15 : 1）で精製して、N'-アセチル-4-ヒドロキシ-N-フェニルベンゾヒドラジド 224 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 2.04(3H, s), 6.66(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.21(5H, s), 7.35(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )。

MS( $m/z$ ): 270( $M^+$ ), 121.

## 【0176】

## 製造例 22

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルアルコール 167 mg 及び塩化チオニル 1 ml の混合物を 1 時間加熱還流した。反応混合物から減圧

## 特平11-191632

下塩化チオニルを留去し、トルエン共沸を3回行うことにより、塩化チオニルを除去した。残渣をアセトニトリル4.3mlに溶解し、4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル108mg及び炭酸カリウム172mgを加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、希塩酸で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル102mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 4.89(2H, s), 6.6-6.8(4H, m), 7.04(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.72(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.65(2H, s), 9.40(1H, s)。

MS( $m/z$ ): 291( $M^+$ ), 185.

## 【0177】

## 製造例23

4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリル10.43g、トリエチルアミン7.9ml及び塩化メチレン56mlの混合物を氷冷下攪拌し、4-(トリメチルシリルオキシ)ベンゾイルクロリド23.7gおよび塩化メチレン28mlからなる混合物を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル(1:1)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:アセトン=4:1)で精製し、N-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド6.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$ ): 6.71(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.38(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.46(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.05(2H, s), 10.21(1H, br s)。

MS( $m/z$ ): 305( $M^+$ ), 185.

## 【0178】

## 特平11-191632

## 製造例24

実施例1において、2' -ニトロビフェニル-4-オールの代わりに4-ヒドロキシベンズアルデヒド244mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:アセトン=19:1)で精製して、4-ホルミルフェニルスルファメート203mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.50(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.94(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 10.00(1H, s)。

MS( $m/z$ ): 201(M $^+$ ), 121。

## 【0179】

## 製造例25

4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルアルコール286mg及び塩化チオニル1.75mlの混合物を1時間加熱還流した。反応混合物から減圧下塩化チオニルを留去し、トルエン共沸を3回行うことにより、塩化チオニルを除去して、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルクロリドを得た。

## 【0180】

4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリル224mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.2mlに溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム4.8mgを加え、室温で30分攪拌した。先に調製した塩化4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジルをN,N-ジメチルホルムアミド1.2mlに溶解し、氷冷下反応混合物に加えた後、室温で2日間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をテトラヒドロフラン1.2mlに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液1.2mlを加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、酢酸エチル)で精製し、4-[N-(4-

## 特平11-191632

ヒドロキシベンジル) -N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリル 229mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3.82(3H, s), 4.7-5.0(3H, m), 6.4-7.4(12H, m)。

$\text{MS}(m/z): 330(\text{M}^+)$ , 224.

## 【0181】

## 製造例26

製造例25において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-フェニルアミノ]ベンゾニトリル194mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-フェニルアミノ]ベンゾニトリル172mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.9(2H, br s), 5.1-6.4(1H, br), 6.7-7.9(13H, m)。

$\text{MS}(m/z): 300(\text{M}^+)$ , 194.

## 【0182】

## 製造例27

製造例22において、4-[N-(1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4, 4'-イミノビスベンゾニトリル219mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=7:1)で精製し、N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジル]-4, 4'-イミノビスベンゾニトリル95mgを得た。

## 【0183】

次いで、N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンジル]-4, 4'-イミノビスベンゾニトリル92mgをテトラヒドロフラン0.21mlに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液0.21mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:アセトン=39:1)で精製し、N-(4-ヒドロキシベンジル)-4, 4'-イミノビスベンゾニトリル54mgを得た。

## 特平11-191632

$^1\text{H-NMR}$ (C DCI<sub>3</sub>, δ):4.8-5.1(3H, m), 6.7-7.6(12H, m)。  
 MS(m/z):325(M<sup>+</sup>), 219。

## 【0184】

## 製造例28

金属カリウム900mgを窒素雰囲気下tert-ブタノール40mlと混合し、加熱還流して均一な溶液とした。反応混合物から、窒素雰囲気下、溶媒を留去し、さらにトルエンを加えて共沸留去する操作を2回行った。残渣を減圧乾燥し、カリウムtert-ブトキシドを調製した。

## 【0185】

このカリウムtert-ブトキシドにジメチルスルホキシド10mlを加え、氷水浴で冷却した。混合物を20℃以下に保ち、4-アミノピリジン1.882gを加えた後、室温で1時間攪拌した。4-フルオロベンゾニトリル1.21gをジメチルスルホキシド3mlに溶解し、内温を30℃以下に保った先の反応混合物に滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、希塩酸を加えて酸性とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル(1:1)で抽出し、有機層を水洗して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、4-[N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル1.85gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ):7.0-7.2(2H, m), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.71(2H, d, J=8.8Hz), 7.9-8.1(2H, m)。  
 MS(m/z):195(M<sup>+</sup>)。

## 【0186】

## 製造例29

製造例22において、4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(4-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル114mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、4-[N-[4-(tert

## 特平11-191632

—ブチルジメチルシリルオキシ) ベンジル] —N—(4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル4.8mgを得た。

## 【0187】

次いで、4-[N-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) ベンジル] —N—(4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル3.1mgをテトラヒドロフラン0.33mlに溶解し、フッ化テラブチルアンモニウムの1Mテトラヒドロフラン溶液0.15mlを加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル(1:1)で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) —N—(4-ピリジル) アミノ] ベンゾニトリル1.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.96(2H, s), 6.7-6.9(4H, m), 7.03(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.63(2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.22(2H, br d,  $J=6.4\text{ Hz}$ )  
 $\text{MS}(m/z): 301(M^+)$ , 195.

## 【0188】

## 製造例30

実施例4.0において、アニリンの代わりに4-アミノベンゾニトリル3.58g、4-ホルミルフェニルスルファメートの代わりに4-ヒドロキシベンズアルデヒド4.62gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、クロロホルム:アセトン=39:1)で精製して、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル3.37gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.25(2H, s), 6.59(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.82(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )  
 $\text{MS}(m/z): 224(M^+)$ , 118.

## 【0189】

## 製造例31

## 特平11-191632

4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル 2.24 mg、トリエチルアミン 0.28 ml およびテトラヒドロフラン 7 ml を混合し、塩酸 塩化ニコチノイル 1.78 mg を徐々に加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、生成物をテトラヒドロフラン-ジエチルエーテル (1 : 1) で抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム : アセトン = 9 : 1) で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ニコチンアミド 2.92 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.2 - 4.7 (3H, m), 6.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.1 - 7.7 (6H, m), 8.44 (1H, dt,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, dd,  $J=1.8, 4.8\text{Hz}$ ), 9.39 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )。

MS ( $m/z$ ): 329 ( $M^+$ ), 223.

## 【0190】

## 製造例32

製造例31において、塩酸 塩化ニコチノイルの代わりに塩化ベンゾイル 0.116 ml を用いて同様に反応し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム) で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド 3.37 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.39 (2H, s), 4.5 (1H, br), 6.61 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.1 - 7.7 (9H, m), 8.19 (2H, dd,  $J=1.8, 7.9\text{Hz}$ )。

MS ( $m/z$ ): 328 ( $M^+$ )。

## 【0191】

## 製造例33

製造例31において、塩酸 塩化ニコチノイルの代わりに4-シアノベンゾイールクロリド 1.66 mg を用いて同様に反応し、得られた粗生成物を TLC (展開溶媒、クロロホルム) で精製し、4-シアノ-N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)ベンズアミド 3.44 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ): 4.39 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 6.68 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.8 - 8.0 (7H, m), 8.09 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.25 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

## 特平11-191632

MS(*m/z*):353( $M^+$ ) , 247。

## 【0192】

## 製造例34

4-シアノベンゾイルクロリド825mgをジクロロエタン9mlに溶解し、4-メトキシベンジルアミン0.69ml、トリエチルアミン1.57mlを混合して2.5時間攪拌後、蒸留水1mlを添加して反応を停止した。クロロホルムで抽出し、2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、クロロホルム：アセトン=20:1）で精製して4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド1.29gを得た。

$^1H$ -NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ):3.80(3H, s), 4.55(2H, d, J=6.0Hz), 6.2-6.5(1H, br), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(2H, d, J=8.8Hz), 7.60-8.05(4H, m)。

MS(*m/z*):266( $M^+$ ) , 235。

## 【0193】

## 製造例35

4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)ベンズアミド79mgをテトラヒドロフラン2.5mlに溶解し、60%水素化ナトリウム24mgを加えて窒素雰囲気下、5分間加熱還流した。放冷後、ヨウ化メチル0.1mlを加え15分間攪拌し、蒸留水1mlを加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出後、2N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製して4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルベンズアミド72mgを得た。

$^1H$ -NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ):2.68-3.17(3H, m), 3.81(3H, s), 4.30-4.80(2H, m), 6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.0-7.4(2H, m), 7.51(2H, d, J=6.4Hz), 7.70(2H, d, J=8.4Hz))。

MS(*m/z*):280( $M^+$ ) , 265。

## 【0194】

## 特平11-191632

## 製造例3 6

製造例2において、4' -メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに4-シアノ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルベンズアミド71mgを用い、塩化メチレンの代わりにトルエンを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム：アセトン=4:1)で精製して4-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルベンズアミド53mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.68-3.20(3H, m), 4.20-4.77(2H, m), 6.80(2H, d, J=8.6Hz), 6.9-7.4(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 7.70(2H, d, J=8.6Hz)。  
MS(m/z): 266(M<sup>+</sup>), 251.

## 【0195】

## 製造例3 7

製造例3 4において、4-メトキシベンジルアミンの代わりに4-[N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノメチル]フェノール101mg、4-シアノベンゾイルクロリドの代わりに3-シアノベンゾイルクロリド105mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム：メタノール=10:1)で精製して3-シアノ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド26mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ): 4.97(2H, s), 6.47 and 7.01(2H, J<sub>AB</sub>=6.8 Hz), 8.41(2H, s)。

MS(m/z): 319(M<sup>+</sup>), 251.

## 【0196】

## 製造例3 8

4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル190mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウム44mgを加え、40-50℃で30分攪拌した。4-ベンジルオキシベンジルクロリド273mgを氷冷下反応混合物に加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、生成物をクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネ

## 特平11-191632

シウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製して4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル234mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.93(2H, s), 5.03(2H, s), 6.67-7.63(15H, m), 8.44(1H, dd, J=1.2, 3.0Hz), 8.54(1H, d, J=1.5Hz)。

MS(m/z): 391(M<sup>+</sup>)。

## 【0197】

## 製造例39

製造例9において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネートの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル222mgを用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル3mlを用いて同様に操作し、3日間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物をTLC（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製して4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリル95mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.92(2H, s), 6.58-7.70(10H, m), 8.39(1H, dd, J=1.2, 3.2Hz), 8.48(1H, d, J=1.5Hz)。

MS(m/z): 301(M<sup>+</sup>)。

## 【0198】

## 製造例40

製造例7において、4-アミノフェノールの代わりに4-アミノベンゾニトリル2.95gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製して4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル5.194gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 4.40(2H, d, J=3.0Hz), 4.4(1H, br), 5.06(2H, s), 6.56(2H, d, J=5.8Hz), 6.78-7.52(11H, m)。

## 特平11-191632

MS( $m/z$ ):314( $M^+$ )。

## 【0199】

## 製造例4 1

製造例3 8において、4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル3.14mg、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化メチル1.42mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル1.73mgを得た。

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):3.08(3H, s), 4.56(2H, d, J=5.8Hz), 5.05(2H, s), 6.42-7.55(13H, m)。

MS( $m/z$ ):328( $M^+$ )。

## 【0200】

## 製造例4 2

製造例9において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルスルホニルアミノ]フェニルメタンスルホネートの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル1.64mgを用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル3mlを用いて同様に操作し、4時間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチルアミノ]ベンゾニトリル4.4mgを得た。

$^1H$ -NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):3.09(3H, s), 4.52(2H, s), 6.43-7.57(8H, m)。

MS( $m/z$ ):238( $M^+$ )。

## 【0201】

## 製造例4 3

製造例3 8において、4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル3.14mg、4-ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化エチル1.56

## 特平11-191632

$\text{mg}$  を用いて同様に操作し、得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製して 4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - エチルアミノ] ベンゾニトリル 1.14 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.22(3H, t, J=4.7Hz), 3.50(2H, dd, J=4.7, 9.5Hz), 4.55(2H, d, J=5.8Hz), 5.05(2H, s), 6.64(2H, d, J=6.0Hz), 6.93(2H, d, J=5.3Hz), 7.07(2H, d, J=6.0Hz), 7.17 ~ 7.56(7H, m)。

MS( $m/z$ ): 342(M $^+$ )。

## 【0202】

## 製造例 4-4

製造例 9において、4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - メチルスルホニルアミノ] フェニル メタンスルホネートの代わりに 4 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - エチルアミノ] ベンゾニトリル 1.11 mg を用い、ジオキサンの代わりに酢酸エチル 3 ml を用いて同様に操作し、4 時間常圧水素下で攪拌した。不溶物を濾取して除き、濾液を留去した。得られた粗生成物を T L C (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製して 4 - [N - エチル - N - (4 - ヒドロキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 2.9 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$ : 1.22(3H, t, J=4.7Hz), 3.50(2H, dd, J=4.7, 8.8Hz), 4.49(2H, s), 6.45 ~ 7.55(8H, m)。

MS( $m/z$ ): 252(M $^+$ )。

## 【0203】

## 製造例 4-5

製造例 7において、4 - ベンジルオキシベンジルクロリドの代わりに 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ベンジルクロリド 2.058 g、4 - アミノフェノールの代わりに 4 - アミノベンゾニトリル 0.946 g を用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製して 4 - [N - (4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシベンジル) アミノ] ベンゾニトリル 0.682 g を得た。

## 特平11-191632

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):0.17(6H, s), 0.96(9H, s), 4.23(2H, d, J=5.2Hz), 4.6(1H, br), 6.63(2H, d, J=8.4Hz), 6.79(2H, d, J=8.2Hz), 7.17(2H, d, J=8.2Hz), 7.33(2H, d, J=8.4Hz)。

## 【0204】

## 製造例4 6

製造例8において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノールの代わりに4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル195mg、塩化メタンスルホニルの代わりに2-チオフェンカルボニルクロリド84mgを用いて同様に操作し、19時間室温下で攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製してN-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフェンカルボキサミド196mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):0.17(6H, s), 0.96(9H, s), 5.00(2H, s), 6.60-7.67(11H, m)。

MS(m/z):448(M<sup>+</sup>)。

## 【0205】

## 製造例4 7

N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフェンカルボキサミド180mgをテトラヒドロフラン3.5mlに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム386mgを氷冷下加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水にあけ、ジエチルエーテルを加え、生成物を抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、クロロホルム：メタノール=19:1)で精製し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-チオフェンカルボキサミド47mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ):5.02(2H, s), 6.56-7.76(11H, m)。

## 特平11-191632

MS(m/z):334(M<sup>+</sup>)。

## 【0206】

## 製造例48

製造例8において、4-[N-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ]フェノールの代わりに4-[N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)アミノ]ベンゾニトリル203mg、塩化メタンスルホニルの代わりに3-チオフェンカルボニルクロリド110mgを用いて同様に操作し、19時間室温下で攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をTLC(展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製してN-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-3-チオフェンカルボキサミド191mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ):0.17(6H, s), 0.96(9H, s), 5.03(2H, s), 6.61-7.60(11H, m)。

MS(m/z):448(M<sup>+</sup>)。

## 【0207】

## 製造例49

製造例47において、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-2-チオフェンカルボキサミドの代わりに、N-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシベンジル)-N-(4-シアノフェニル)-3-チオフェンカルボキサミド180mgを用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-チオフェンカルボキサミド60mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, δ):5.04(2H, s), 6.55-7.70(11H, m)。

MS(m/z):334(M<sup>+</sup>)。

## 【0208】

## 製造例50

製造例38において、4-[N-(3-ピリジル)アミノ]ベンゾニトリルの

## 特平11-191632

代わりにN-(4-シアノフェニル)-4-メトキシベンズアミド504mg、4-ペンジルオキシベンジルクロリドの代わりにヨウ化メチル707mgを用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミドの粗生成物620mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(CDC<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3.45(3H, s), 3.72(3H, s), 6.70(2H, d, J=8.4Hz), 7.15(2H, d, J=8.4Hz), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.4Hz)。

## 【0209】

## 製造例51

製造例2において、4'-メトキシ-2-ビフェニルアセトニトリルの代わりに、N-(4-シアノフェニル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド556mgを用いて同様に操作し、N-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミドの粗生成物463mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 3.27(3H, s), 6.42-7.40(8H, m)。  
MS(m/z): 252(M<sup>+</sup>)。

## 【0210】

## 製造例52

3-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンズアミド451mg及びピリジン塩酸塩1.58gを混合し、190℃の油浴上で2時間攪拌した。反応混合物を放冷した後、希塩酸を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をメタノールから再結晶して、3-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド109mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 6.9-7.1(1H, m), 7.2-7.9(9H, m), 9.90(1H, s)。  
MS(m/z): 211(M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O)。

## 【0211】

## 製造例53

製造例52において、3-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)ベンズアミドの代わりに3-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド536mgを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をジエチルエーテルより結晶化

## 特平11-191632

して、3-ヒドロキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)ベンズアミド127mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 6.73(2H, d, J=7Hz), 6.8~7.4(4H, m), 7.50(2H, d, J=8.8Hz), 9.4(2H, br), 9.87(1H, br s)。

MS(m/z): 229(M<sup>+</sup>), 121.

## 【0212】

## 製造例54

製造例25において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル392mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-ピラジニル)アミノ]ベンゾニトリル445mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD<sub>3</sub>OD, δ): 5.19(2H, s), 6.68(2H, d, J=5.5Hz), 7.06(2H, d, J=5.5Hz), 7.40(2H, d, J=5.8Hz), 7.67(2H, d, J=5.8Hz) 7.80~8.27(3H, m)。

MS(m/z): 302(M<sup>+</sup>)。

## 【0213】

## 製造例55

実施例40において、アニリンの代わりに4-アミノベンゾニトリル1.43g、4-ホルミルフェニルスルファメートの代わりに2-チオフェンカルバルデヒド1.57gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製して、4-[N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル0.98gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.56(2H, s), 6.46~6.76(2H, m), 6.87~7.83(5H, m)。

MS(m/z): 214(M<sup>+</sup>)。

## 【0214】

## 製造例56

製造例25において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル428mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(2-テニル)アミノ]ベンゾニトリル349mgを得た。

## 特平11-191632

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 4.60(2H, s), 4.83(2H, s), 6.55 - 7.55(11H, m)。  
 MS( $m/z$ ): 320( $\text{M}^+$ )。

## 【0215】

## 製造例57

実施例40において、アニリンの代わりに4-アミノベンゾニトリル1.43g、4-ホルミルフェニルスルファメートの代わりに3-チオフェンカルバルデヒド1.57gを用いて同様に操作し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製して、4-[N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル1.00gを得た。

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.40(2H, s), 6.44 - 6.73(2H, m), 6.90 - 7.56(5H, m)。  
 MS( $m/z$ ): 214( $\text{M}^+$ )。

## 【0216】

## 製造例58

製造例25において、4-[N-(4-メトキシフェニル)アミノ]ベンゾニトリルの代わりに4-[N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル428mgを用いて同様に操作し、4-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-(3-テニル)アミノ]ベンゾニトリル391mgを得た。

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ ): 4.62(2H, s), 4.67(2H, s), 6.60 - 7.53(11H, m)。  
 MS( $m/z$ ): 320( $\text{M}^+$ )。

## 製剤例A

## 【0217】

## 特平11-191632

【表1】

錠剤：

	mg/錠
活性成分	5.0
でん粉	10.0
乳糖	73.0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
タルク	1.0
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1.0</u>
	100.0

活性成分を70ミクロン以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10%のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を1000ミクロン前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

## 特平11-191632

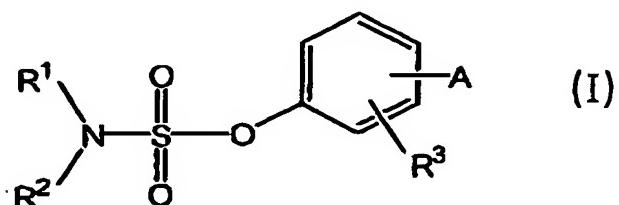
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ステロイドスルファターゼ阻害作用を示し、エストロゲン等のステロイド類が関与する疾病、例えば乳癌、子宮体癌、子宮内膜増殖症、不妊症、子宮内膜症、子宮腺筋症、自己免疫疾患、痴呆症、アルツハイマー病等の処置剤として有用な化合物を提供すること。

【解決手段】 本発明は、式

【化1】



式中、

$\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に水素原子又は低級アルキル基を表わし、

$\text{R}^3$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、 $-\text{OSO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、低級アルカノイルアミノ基、ニトロ基又はシアノ基を表わし、

Aは置換もしくは未置換のフェニル基、式 $-\text{X---NR}^4\text{R}^5$ の基等を表わす、  
で示されるフェニルスルファメート誘導体又はその塩に関する。

【選択図】 なし

特平11-191632

## 認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第191632号
受付番号	59900646930
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 7月 8日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】	000002990
【住所又は居所】	東京都港区赤坂2丁目5番1号
【氏名又は名称】	帝国臓器製薬株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100060782
【住所又は居所】	東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館内
【氏名又は名称】	小田島 平吉

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100074217
【住所又は居所】	東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館内
【氏名又は名称】	小田島特許事務所
【選任した代理人】	江角 洋治

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100103311
【住所又は居所】	東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館
【氏名又は名称】	小田嶌 平吾

次頁無

特平11-191632

## 出願人履歴情報

識別番号 [000002990]

1. 変更年月日 1990年 8月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都港区赤坂2丁目5番1号

氏 名 帝国職器製薬株式会社